

## 肝硬変患者におけるサルコペニアと身体能力

五十嵐 祐 介<sup>1</sup> 中山 恭 秀<sup>1</sup> 佐 伯 千 里<sup>2</sup> 及 川 恒 一<sup>2</sup>  
猿 田 雅 之<sup>2</sup> 大 高 愛 子<sup>1</sup> 高 橋 慧 朗<sup>1</sup> 安 保 雅 博<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科

<sup>3</sup> 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座

(受付 平成 29 年 12 月 14 日)

## SARCOPENIA AND THE PHYSICAL ABILITY OF PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Yusuke IGARASHI<sup>1</sup>, Yasuhide NAKAYAMA<sup>1</sup>, Chisato SAEKI<sup>2</sup>, Tunekazu OIKAWA<sup>2</sup>,  
Masayuki SARUTA<sup>2</sup>, Aiko OOTAKA<sup>1</sup>, Satoaki TAKAHASHI<sup>1</sup>, and Masahiro ABO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation, The Jikei University Hospital

<sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Rehabilitation, The Jikei University School of Medicine

The liver plays an important role in energy metabolism and is a factor for inducing secondary sarcopenia by causing functional deterioration. Previous studies of liver diseases have been studied for liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, sarcopenia complication of liver transplant recipients, prognosis, muscle mass, and power. However, few studies have been specific for a liver disease, and studies of physical abilities, such as walking speed, have not been performed. The present study aimed to examine the physical ability of patients with sarcopenia and liver cirrhosis. The subjects were 43 patients with liver cirrhosis who were evaluated for age, height, weight, muscle mass (skeletal muscle index/arm circumference/calf circumference), force (knee extension force/grip strength), physical ability (Short Physical Performance Battery/walking speed), and physical activity (International Physical Activity Questionnaire). In addition, liver function was classified with the Child-Pugh score. We divided the sarcopenia group and the non - sarcopenia group by using the criteria prepared by the Japan Society of Hepatology, and compare the two groups. The percentage of patients with sarcopenia was 9.3%, which was lower than in previous studies. A factor for this result was the large number of subjects with liver function of Child-Pugh class A. In addition, significant differences were recognized in age, body mass index, arm circumference, and calf circumference. Physical abilities did not differ significantly, and we speculate that patients with liver disease and sarcopenia may be more likely to have decreased muscle strength than decreased physical ability.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2018;133:39-44)

Key words : sarcopenia, liver cirrhosis, physical ability

## I. 緒 言

日本は高齢社会になり、それに伴う多くの問題が取り上げられている。なかでも、国民医療費の増加<sup>1)</sup>は大きな課題であり、対策として予防医学の視点から近年では健康寿命に対する検討が注目を集めている。健康寿命とは健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間であり、これに深く関連するキーワードの一つとしてサルコペニアがあげられる。サルコペニアは加齢に伴う筋肉量の低下と定義されており、1989年にIrwin Rosenbergが提唱して以来様々な検討・報告がされている<sup>2)</sup>。サルコペニアはその要因から一次性と二次性に分かれ、一次性は加齢以外に明らかな原因がないもの、二次性は活動量の低下や疾患由来もの、栄養状態の不良によるものとなっている。肝臓は糖質や脂質、蛋白質などエネルギー代謝の重要な役割を担っており、機能低下により様々な障害をもたらす。その中で日本肝臓学会ではサルコペニアに対し主に蛋白エネルギー低栄養(Protein energy malnutrition:PEM)、蛋白合成と分解、ミオスタチン、活性酵素と炎症性サイトカインとの関係を述べており、肝疾患は二次性サルコペニア誘発に対する要因の一つとしている<sup>3)</sup>。この中で特に肝硬変の病態として影響を及ぼしているのがPEMである。PEMは肝臓から合成・供給されるはずのグリコーゲンが減少し、骨格筋の蛋白質を分解してできたアミノ酸からグルコースを供給することで補うため、骨格筋の減少がみられるとされている<sup>4)</sup>。このため、若年者においても筋肉量の低下がみられやすくなる。European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)は2010年にサルコペニア判断基準のアルゴリズムを作成し、サルコペニアに対しプレサルコペニア、サルコペニア、重症サルコペニアという概念を提案した<sup>5)</sup>。この提案では、筋肉量の低下がみられるが筋力や身体能力の低下がみられていないものをプレサルコペニア、筋肉量と筋力もしくは身体能力の低下がみられているものをサルコペニア、筋肉量、筋力、身体能力全ての低下がみられているものを重症サルコペニアとしている。2013年にはAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS)により、日本人を含むアジア人を対象と

したサルコペニア判断基準が作成された<sup>6)</sup>。いずれのアルゴリズムにおいても歩行速度や握力による身体機能に対するスクリーニングを行い、低下が見られている場合に筋肉量を計測し診断する流れとなっている。日本肝臓学会はAWGSのアルゴリズムを参考に2016年に肝疾患に対するサルコペニア判断基準を作成した<sup>3)</sup>。肝疾患を対象とするサルコペニア判断基準では、AWGSの基準で対象外となっている65歳未満においても対象としていることや、歩行速度の項目を削除した判断基準となっている。65歳未満の症例においても対象としている理由としては二次性のサルコペニアに含まれる肝疾患が対象であるためとしている。また、歩行速度に対しては国内における65歳以上の高齢者では0.8 s/m以下となる症例が少ないことや測定法にコンセンサスが得られていないこと、外来診療での簡便さなどの理由によりアルゴリズムに採用していない。しかし、EWGSOPやAWGSをはじめとしInternational Sarcopenia Consensus Conference Working Group (ISCCWG)<sup>7)</sup>やSociety on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (SCWD)<sup>8)</sup>などのサルコペニア判断基準においても歩行速度が取り込まれている。国内の肝疾患患者を対象とした先行研究では、肝硬変や肝細胞癌、肝移植患者に対するサルコペニア合併と生命予後や筋量、筋力に対する検討が行われている<sup>9)-12)</sup>ものの、疾患特異的な報告は少なく歩行速度を含めた身体能力の考察までに至っていない。そこで本研究では肝硬変患者を対象とし、日本肝臓学会が定義しているサルコペニアと非サルコペニアに対し身体機能の測定を行い、評価項目ごとの違いについて検討することを目的とする。

## II. 対象・方法

対象は当大学附属病院消化器・肝臓内科に外来通院している肝硬変患者43例とした。基本属性および評価項目はTable 1に示す。

### 1. 筋肉量

筋肉量評価ではInbodyS10(インボディジャパン社製)を使用した生体電気インピーダンス分析法(bioelectrical impedance analysis: BIA)による評価を行った。測定肢位は臥位とし、計測前に

Table 1. Basic attributes and evaluation items

Basic attributes	Liver function	Muscle mass	Muscle strength	Physical ability	Activity level
Sex	Child-Pugh classification	Skeletal muscle index	Knee extension force	Walking speed	IPAQ
Age		Arm circumference	Grip	SPPB	
Body mass index		Calf circumference			

IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; SPPB, Short Physical Performance Battery

10分間の安静時間を設けてから測定を行った。BIAにより得られた数値から四肢筋肉量を身長<sup>2</sup>で除した骨格筋指数 (skeletal muscle index: SMI) を筋肉量の指標とした。また、上腕 (Arm circumference) および下腿周径 (Calf Circumference) の評価をメジャーにて行った。上腕周径は利き手側を計測し、下腿周径は左右計測値の平均値を測定値とした。

## 2. 筋力

膝関節伸展筋力 (Knee extension force) および握力 (grip) の評価を行った。膝関節伸展筋力評価では Hand-Held Dynamometer (アニマ社製  $\mu$ -tasF1) を使用し、端座位にて膝関節屈曲 90° の肢位となり、センサーパッドを下腿遠位端前面に接するように設置し、ベルトでベッドの支柱と固定した。「伸ばして」の掛け声とともに約 5 秒間の最大等尺性筋力を左右 2 回ずつ測定した。得られた数値より最大値を下腿長にてトルク換算し体重で除した値 (Nm/kg) を膝関節伸展筋力とした。握力はデジタル式握力計を使用し、測定および算出の方法は日本肝臓学会の規定に準じて立位にて左右 2 回ずつ測定した値の左右それぞれで高い値から左右の平均値を握力とした。

## 3. 身体能力

5 m 歩行速度 (Walking speed) および SPPB (Short Physical Performance Battery) を測定した。5 m 速度は前後 2 m の予備路を設け最大歩行による時間を 2 回測定し、より早い値を歩行速度とした。SPPB はバランステスト、歩行テスト、椅子からの立ち上がりテストの 3 項目で構成される評価である。各項目で 0 ~ 4 点の配点となっており合計得点 (0 ~ 12 点) が高いと身体能力が良いということとなる。

## 4. 身体活動量

質問紙により国際標準化身体活動質問表 Short

Version (International Physical Activity Questionnaire: IPAQ) の評価を行った。IPAQ は平均的な 1 週間における身体活動に対し日数および時間にて質問し身体活動量 (Mets) を算出する評価となっている。得られた身体活動量を 7 で除し 1 日平均に換算した後に村瀬ら<sup>13)</sup> の報告を参考に消費エネルギー (kcal) を下記の式により算出した。

消費エネルギー (kcal) = 身体活動量 (Mets  $\cdot$  mins)  $\times$  3.5 (ml/kg/min)  $\times$  0.005 (kcal/ml)  $\times$  体重 (kg)

握力および SMI の評価結果より日本肝臓学会が作成したサルコペニア診断アルゴリズムを使用しサルコペニア群と非サルコペニア群の 2 群を抽出し各群間における年齢、BMI、測定値をそれぞれ Mann-Whitney の U 検定にて比較した。なお、本研究は当大学倫理審査委員会の承諾を得て施行しているとともに被験者に対し口頭および書面にて研究の主旨を説明し同意が取れた患者を対象としている。(倫理番号 28-196)

## III. 結 果

全体および各群における基本情報を Table 2 に示す。サルコペニア群 4 例、非サルコペニア群 39 例であり、サルコペニア該当症例は全体の 9.3 % であった。また、各群における Child-Pugh 分類の内訳はサルコペニア群で A が 3 例、B が 1 例、C が 0 例、非サルコペニア群では A が 32 例、B が 6 例、C が 1 例であった。各評価項目では年齢、BMI、下腿周径、上腕周径に有意差がみられた。(p < 0.05) 評価結果の中央値及び四分位範囲を Table 3 に示す。

## IV. 考 察

当院へ外来通院している肝硬変患者のうちサル

Table 2. Basic information of patients with and without sarcopenia

	With sarcopenia	Without sarcopenia
Men	4	31
Women	0	8
Age, years	79.5 (78.3–80.8)	69.0 (62.5–73.0)*
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	20.0 (18.5–22.0)	28.9 (23.4–34.7)*
Child-Pugh class A	3	32
Child-Pugh class B	1	6
Child-Pugh class C	0	1

\*: p &gt; 0.05

Median (interquartile range)

Table 3. The average value of each evaluation result

	Patients with sarcopenia	Patients without sarcopenia
SMI, kg/m <sup>2</sup>	5.96 (5.7–6.4)	8.84 (6.9–8.0)
Arm circumference, cm	24.8 (24.1–26.1)	30.8 (27.1–34.1)*
Calf circumference, cm	31.5 (29.8–33.5)	38.0 (35.0–40.8)*
Knee extension force, nm/kg	1.7 (1.2–2.2)	2.1 (1.6–2.4)
Grip, kg	24.1 (22.2–25.3)	36.9 (28.0–41.8)
Walking speed, m/sec	1.7 (1.5–1.9)	1.8 (1.6–2.1)
SPPB, point	11.0 (10.8–11.0)	12.0 (11.0–12.0)
IPAQ, kcal/day	178.7 (124.1–327.3)	242.6 (74.2–515.1)

\*: p &gt; 0.05

Median (interquartile range)

SMI, skeletal muscle index; SPPB, Short Physical Performance Battery; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire

コペニア群に該当した症例は全体の9.3%と他の先行研究と比較すると低い割合であった。Hanaiら<sup>14)</sup>は肝硬変患者の骨格筋減少量は年率2.2%とし、Child-Pugh分類別ではAで年率1.3%、Bで年率3.5%、Cで年率6.1%であり肝予備能の増悪によって筋肉量の減少がみられやすいことを報告している。今回検討を行った被検者はChild-Pugh分類にて全体の割合をみるとAが81%、Bが16%、Cが2%であり、もっとも軽度なAに該当する被検者の多さが今回の結果に繋がる要因の一つとなったのではないかと考える。

年齢およびBMIはともに2群間で有意な差がみられた。国内における地域高齢者を対象とした先行研究ではサルコペニアに該当する場合、健常者に比べて年齢が高くBMIが低いと報告されている<sup>15)</sup>。肝疾患患者は年齢に関係なく筋肉量の低下がみられやすいとされているが、地域高齢者と同様の傾向となった。

筋量の指標とされている上腕周径および下腿周径ともにサルコペニア群において低値となった。肝疾患患者では下肢浮腫例や腹水症例が認められるため、下腿周径よりも上腕周径による測定が望ましいとされている。一方で先行文献では伊藤ら<sup>16)</sup>

が脊柱を中心とした整形外科疾患患者を対象として下腿最大周径が四肢筋量の80%を説明できると報告している。今回測定した結果からは下腿周径でも非サルコペニア群に比べサルコペニア群の数値が低いことより、肝硬変患者の下腿周径においてもある程度は筋量を予測的に捉えることができるのではないと思われる。しかし、今回の被検者は腹水症状を評価項目の一つとしているChild-Pugh分類でAの割合が多いことも結果に影響している可能性が考えられるため慎重な解釈が必要となる。

つぎに膝関節伸筋力では2群間で有意差はみられなかった。膝関節伸筋力は握力と相関関係にあるとの報告<sup>17)</sup>がされているが、本研究の結果と異なる結果となった。また、健常者を対象とした報告では年齢と膝関節伸筋力の関係について、高齢者であるほど筋力の低下がみられるとされている<sup>18)</sup>。本研究の結果は肝機能障害やそれ以外の合併症などが要因として関連しているのか、それともサルコペニア群の症例数が少ないためなのか、症例数を増やすことで今後検討していく必要がある。

身体能力の指標として評価を実施した歩行速度

では両群間で有意差は見られず、標準的な身体能力の指標とされているSPPBにおいても有意な差はみられなかった。EWGSOPはSPPBのカットオフ値として8点以下を身体機能の低下としている<sup>5)</sup>。本研究の結果ではサルコペニア、非サルコペニアの両群ともに有意な差が無く基準値以上の数値となっているのに対し、国内で地域在住の要支援・要介護高齢者を対象とした先行研究<sup>19)</sup>ではSPPB測定値においてサルコペニアと非サルコペニアとともにEWGSOPの基準値を下回っており、さらに有意差がみられたとしている。要支援・要介護高齢者の場合、要支援・要介護に至ることとなった疾患による影響なども考えられるが、肝硬変患者ではサルコペニア群と非サルコペニア群で身体能力は有意な差はみられない結果となった。

日常生活における活動量の指標であるIPAQでも歩行速度などと同様に有意差はみられなかった。今回はサルコペニア群と非サルコペニア群の2群間において年齢に差がみられていることもあり、活動量の結果にはサルコペニア以外の要因も影響している可能性が考えられる。また、自宅で生活をしており、一人で歩いている一般高齢者を対象としIPAQを使用したtomiokaら<sup>20)</sup>の先行研究では75~89歳における男性83名の平均活動量は2194.5 mets・min/wkであった。本研究のサルコペニア群は全員男性で平均年齢が79.8歳と年齢が近い対象者となっており、活動量をmetsで比較すると平均値で2058.7 mets・min/wkであった。これらの数値をみると本研究のサルコペニア群と一般高齢者では活動量が同程度の数値となっている。活動量は地域性などの影響も関連してくるが、

活動量の数値から肝硬変患者における二次性サルコペニアは身体能力には反映されにくい可能性が考えられる。

今回の対象症例では日本肝臓学会のアルゴリズムに従いサルコペニアと非サルコペニアに分類をおこなった。日本肝臓学会は歩行速度をアルゴリズムから除外したことに対し正診率の検証が必要であると述べている。今回の結果をAWGSおよび日本肝臓学会のアルゴリズムにそれぞれを当てはめたところ、抽出される症例に違いは見られなかった。さらに本研究の対象者で歩行速度が0.8 m/s以下となった症例は2症例のみであり、いずれも非サルコペニア群の症例でSMIは基準値以上であった。対象症例は全体の平均年齢が68.4 ± 9.2歳とサルコペニアに対する研究では年齢が比較的低いことや、肝機能障害が軽度であることが結果に反映している可能性が考えられる。このような影響が考えられる中で結果から推測される傾向として、肝硬変患者で二次性のサルコペニアを発症する症例は身体能力の低下よりも筋力の低下がみられやすいということが言える。今後は肝障害が重度な症例を増やすことで歩行速度の必要性を検証していく必要がある。

また、サルコペニアの判断基準で重要な筋肉量のカットオフ値は今回使用したBIA法ではEWGSOP<sup>3)</sup>で男性が8.87 kg/m<sup>2</sup>、女性が6.42 kg/m<sup>2</sup>に対し、AWGS<sup>6)</sup>では男性が7.0 kg/m<sup>2</sup>、女性が5.7 kg/m<sup>2</sup>となっている。筋肉量の評価はBIA法以外にもDXA法があり、これについてもカットオフ値に違いがみられている。(Table 4) このように判断基準で違いがみられているため該当症例の割

Table 4. Diagnostic criteria for sarcopenia

Measuring method		EWGSOP	AWGS	ISCCWG	SCWD
Muscle mass	DXA	men: 7.26 kg/m <sup>2</sup> women: 5.5 kg/m <sup>2</sup>	men: 7.0 kg/m <sup>2</sup> women: 5.4 kg/m <sup>2</sup>	men: 7.23 kg/m <sup>2</sup> women: 5.67 kg/m <sup>2</sup>	Less than 2 SD of healthy adult
	BIA	men: 8.87 kg/m <sup>2</sup> women: 6.42 kg/m <sup>2</sup>	men: 7.0 kg/m <sup>2</sup> women: 5.7 kg/m <sup>2</sup>		
Muscular strength	Grip	men: < 30 kg women: < 20 kg	men: < 26 kg women: < 18 kg		
Physical ability	Walking speed	≤ 0.8 m/sec	≤ 0.8 m/sec	≤ 1 m/sec	≤ 1 m/sec (or Walking distance in 6 minutes ≤ 400 m)

EWGSOP, European Working Group on Sarcopenia in Older People; AWGS, Asian Working Group for Sarcopenia; ISCCWG, International Sarcopenia Consensus Conference Working Group; SCWG, Society of Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disorders; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; BIA, bioelectrical impedance analysis

合や特徴などについても先行文献で幅がみられているのではないかと考える。本研究の検討は症例数が少なく群間や性別に偏りがあったため男女別や年齢別による検討が行えていない。今後は症例数を蓄積させ階層的な分類と統計的手法による検討を行い、肝硬変患者のサルコペニアに対する考察を深めていきたい。

**著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :**

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

**文 献**

- 1) 厚生労働省 [internet].平成28年度 医療費の動向.  
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000177607.pdf> [accessed 2017-12-1]
- 2) Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:1231-3.
- 3) 西口修平, 日野啓輔, 森谷恭爾, 白木亮, 平松憲, 西川浩樹 ほか. 肝疾患におけるサルコペニアの判定基準 (第1版). *肝臓.* 2016;57:353-68.
- 4) Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein and energy source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;313,2:405-9.
- 5) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39:412-23.
- 6) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:95-101.
- 7) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:249-56.
- 8) Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:403-9.
- 9) Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, et al. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2015;50:323-32.
- 10) Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2015;63:131-40.
- 11) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31:193-9.
- 12) Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, et al. Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:1549-56.
- 13) 村瀬訓生, 勝村俊仁, 上田千穂子, 井上茂, 下光輝一. 身体活動量の国際標準化: IPAQ日本語版の信頼性, 妥当性の評価. 厚生指標. 2002;49:1-9.
- 14) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, Miyazaki T, Ideta T, Kochi T, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepato Res.* 2016;46:743-51.
- 15) 谷本芳美, 渡辺美鈴, 杉浦裕美子, 林田一志, 草開俊之, 河野公一. 地域高齢者におけるサルコペニアに関連する要因の検討. *日本公衛誌.* 2013;60:683-90.
- 16) 伊藤忠, 酒井義人, 森田良文, 及川真人, 後藤和也, 二宮秀樹 ほか. 入院高齢者における下腿最大周径による四肢筋量の簡易推定式. *理学療法科学.* 2016;31:511-5.
- 17) Rantanen T, Era P, Kauppinen M, Heikkinen E. Maximal isometric muscle strength and socio-economic status, health and physical activity in 75-year-old persons. *J Aging Phys Activity.* 1994;2:206-20.
- 18) 平澤有里, 長谷川輝美, 松下和彦, 山崎裕司. 健康者の等尺性膝伸展筋力. *理学療法ジャーナル.* 2004;38:330-333.
- 19) 加茂智彦, 鈴木留美子, 伊藤梢, 杉本辰重, 村越亜美, 西田裕介. 地域在住要支援・要介護高齢者におけるサルコペニアに関連する要因の検討. *理学療法科学.* 2013;40:414-20.
- 20) Tomioka K, Iwamoto J, Saeki K, Okamoto N. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in elderly adults: the Fujiwara-kyo Study. *J Epidemiol.* 2011;21:459-65.